Aus der Frauenklinik und Poliklinik der Freien Universität
(Städtische Frauenklinik Charlottenburg)
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Lax

ÜBER DIE ABBAU- UND AUSSCHEIDUNGSVORGÄNGE VON KÜNSTLICH ZUGEFÜHRTEN ÖSTROGENEN BEI HYPOPLASIA UTERI

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hermann-Arnim Foitzik
aus Berlin

1963

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

Aus der Frauenklinik und Poliklinik der Freien Universität
(Städtische Frauenklinik Charlottenburg)
Direktor: Professor Dr. med. Herbert Lax

ÜBER DIE ABBAU- UND AUSSCHEIDUNGSVORGÄNGE VON KÜNSTLICH ZUGEFÜHRTEN ÖSTROGENEN BEI HYPOPLASIA UTERI

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Hermann-Arnim Foitzik
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med., ~~Dr. med. dent.~~ Bernhard Schmidt

Referent: Professor Dr. med. Herbert Lax

Korreferent: Priv. Doz. Dr. med. Hanns-Werner Boschann

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 10. Mai 1963

Meiner lieben Mutter

in Dankbarkeit gewidmet.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

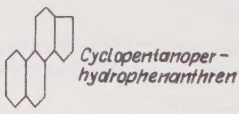
https://archive.org/details/IA41548012_0090

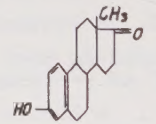
I. Literaturübersicht
a.) Geschichte und Chemismus der Östrogene S: 4
b.) Aufbereitungsverfahren und Östrogenstandard S: 5
c.) Die Östrogene im Organismus S: 6
Biosynthese S: 6
Vorkommen S: 8
Transportform S: 10
Umsatz, Abbau und Ausscheidung S: 10
d.) Die Hypoplasia uteri in klinischer und pathologisch-anatomischer Sicht S: 14
II. Fragestellung S: 15
III. Eigene Untersuchungen
a.) Patientenmaterial S: 16
b.) Versuchsanordnung und Harnsammlung S: 20
c.) Bestimmungsmethode nach der von ITTRICH modifizierten Anordnung S: 20
Extraktionsverfahren S: 20
Säulenchromatische Trennung der Östrogene S: 21
Photometrische Bestimmung S: 22
d.) Ergebnisse S: 23
Definition der Diagramme S: 23
Basalausscheidung
1. 4 Kontrollfälle S: 23
2. 14 Probanden S: 24
Ausscheidung nach parenteraler Zuführung von 20 mg Progynon-B-oleosum-(Schering)
1. 4 Kontrollfälle S: 25
2. 14 Probanden S: 26
Ausscheidungsrate der injizierten Östrogene
1. 4 Kontrollfälle S: 26
2. 14 Probanden S: 27
IV. Diskussion S: 27
V. Zusammenfassung S: 30
VI. Literaturangaben S: 32

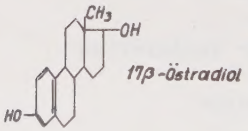
Geschichte und Chemismus der Östrogene.

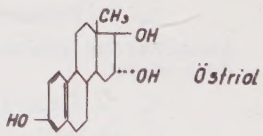
Nachdem HERMANN, FAUST und FRAENKEL aus der Plazenta einen Wirkstoff, der nur Kohlenstoff, Wasserstoff und Sauerstoff enthielt, im Hochvakuum destillierten, stellten ASCHHEIM und ZONDECK 1927 im Verlaufe ihrer bekannten biologischen Experimente den erhöhten Wirkstoffgehalt im Harn schwangerer Frauen fest.
DOISY und BUTENANDT isolierten und kristallisierten 1929 unabhängig voneinander aus Harn ein Follikelhormon in der Sulfatform, das später Oestron genannt wurde. Es erwies sich als wichtig, daß es sich um eine stickstoffreie Substanz handelte. Zwei Jahre später fand MARRIAN als zweites Follikelhormon das Oestriol. Oestradiol wurde zuerst durch Hydrierung des Östrons künstlich dargestellt. Bald darauf gelang es DOISY wenige Milligramm Östradiol aus der Follikelflüssigkeit von 4 Tonnen Schweineovarien zu kristallisieren. (AMMON-DIRSCHERL).

Nachstehend die Formeln, die auf die Konstitutionsaufklärung von BUTENANDT, MARRIAN und DOISY zurückgehen. Sie haben chemisch gesehen das Cyclopentanoperhydrophenanthren als Skelett, sind aber im Gegensatz zu diesem Benzolderivate.









Neben diesen drei klassischen Östrogenen wurden in jüngerer Zeit, besonders von der MARRIAN' schen Schule eine Anzahl Östrogenmetaboliten aus dem Urin isoliert und bestimmt.

Die z.Zt. bekannten und im menschlichen Urin nachgewiesenen seien, obwohl für die vorliegende Arbeit ohne Bedeutung, der Vollständigkeit halber im folgenden aufgeführt:

1.) 16-Ketooestron SERCHI (1953)
2.) 6-Hydroxyoestron MARRIAN u.Mitarb. (1959)
3.) 16α-Hydroxyoestron MARRIAN u.Mitarb. (1957)
4.) 16ß-Hydroxyoestron LAYNE u.Mitarb. (1958)
5.) 16-Ketooestradiol-(17ß) LAYNE u.Mitarb. (1958)
6.) 18-Hydroxyoestron LOKE u.Mitarb. (1959)
7.) 16-Epi-Östriol MARRIAN u.Mitarb. (1955)
8.) 16-17-Epi-Östriol BREUER u.Mitarb. (1959)
9.) 17-Epi-Ostriol BREUER (1960)
10.) 2-Methoxyoestron LOKE u.Mitarb. (1958)
11.) Oestrandiol A MARKER u.Mitarb. (1938)
12.) Oestrandiol B MARKER

Aufbereitungsverfahren und Oestrogenstandard.

Voraussetzungen für alle weiteren Forschungen auf dem Neuland der Sexualhormone waren Testmethoden, mit denen man die Identität und Wirksamkeit der gefundenen Stoffe nachweisen konnte. Sie beschränkten sich damals, da entsprechende chemische Aufarbeitungsmöglichkeiten und physikalische Bestimmungsverfahren fehlten, auf rein biologische Methoden. Der bekannteste Test wurde 1923 von ALLAN und DOISY publiziert.

Große Schwierigkeiten bestanden in der ersten Zeit in der allen biologischen Verfahren anhaftenden mangelhaften Vergleichsmöglichkeit der Ergebnisse. Die gewonnenen experimentellen Daten wiesen infolge der stark voneinander abweichenden Versuchsanordnungen große Differenzen auf. Hingewiesen sei nur auf die unterschiedliche Wahl von Tier, Lösungsmittel, Applikationsart und -dauer. Außerdem war die Angabe in Ratten- und Mäuseeinheiten bald nicht mehr ausreichend. Um einen internationalen Mengenvergleichsmaßstab zu schaffen, wurde deshalb von der Hygienekommission des Völkerbundes 0,1 µg kristallisiertes Follikelhormon als internationale Einheit festgesetzt. Als praktische Einheit gilt die sogenannte Benzoat-Einheit. (0,1 µg Benzoyloestradiol).

Seit ungefähr zehn Jahren werden die Oestrogene nur noch in Gewichtseinheiten angegeben, da heute sowohl in Experiment als auch Therapie nur Reinsubstanzen verwendet werden.

Im Laufe der letzten zwanzig Jahre ist es den Naturwissenschaftlern gelungen, chemische und chemisch-physikalische Extraktions-, Trenn- und Bestimmungsverfahren zu entwickeln, die es uns heute ermöglichen, an jedem größeren Krankenhaus ohne allzu großen Aufwand Oestrogenbestimmungen qualitativer und quantitativer Natur durchzuführen. Diese Ergebnisse unterliegen auch heute noch einer gewissen Schwankungsbreite, da in den einzelnen Laboratorien nach verschiedenen Extraktionsverfahren gearbeitet wird. Auch hier sollte bald eine internationale Aufbereitungsmethodik vereinbart werden.

Zur Zeit werden für Routineuntersuchungen die besten Resultate mit der BROWN'schen (1955) und ITTRICH'schen (1958) Methode erzielt. Die Oestrogenbestimmungen der vorliegenden Arbeit wurden nach dem ITTRICH'schen Verfahren vorgenommen.

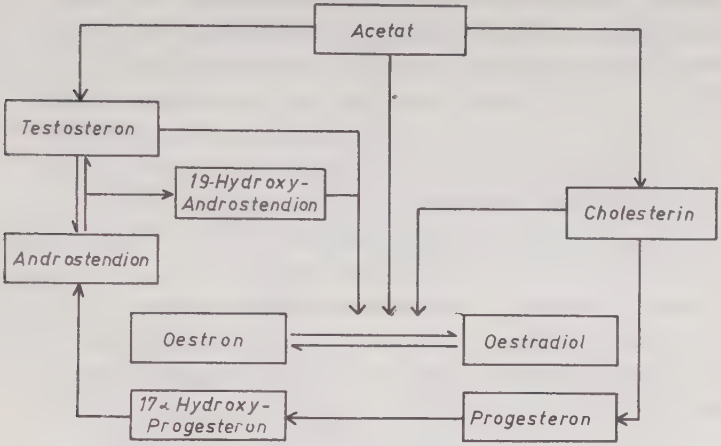
DIE OESTROGENE IM ORGANISMUS.

Der Besprechung einzelner Arbeiten sei kurz eine Zusammenfassung über die derzeitigen Lehrmeinungen, die Biosynthese, Vorkommen, Transportform, Umsatz, Abbau und Ausscheidung der Oestrogene zum Inhalt haben, vorausgeschickt.

I. Biosynthese.

Es darf heute als sicher gelten, daß die Synthese östrogener Substanzen im Organismus letztlich aus Azetat erfolgt. Diese Theorie ist durch ein sehr großes Untersuchungsmaterial wohlfundiert. Ob die jeweilige Östrogenproduktion, wie aus nachfolgendem Schema ersichtlich, immer direkt aus Azetat, über das Cholesterin oder über den Umweg des

Progesteron - 17 α - Hydroxyprogesteron etc. verläuft, ist im Moment noch nicht sicher zu entscheiden. Nach Untersuchungen von SAVARD u.Mitarb. (1958) sollen die beiden zuletzt genannten Wege zu etwa gleichen Teilen vom Organismus benutzt werden.
Das folgende Schema, entnommen einer Übersichtsarbeit BREUERS (1960), soll die Verhältnisse darstellen:



Durch die Arbeiten der letzten Jahre mit radioaktiv markiertem Azetat konnten die zunächst hypothetischen Annahmen gefestigt werden. Inkubationsversuche mit Schnitten oder zellfreien Homogenaten aus Ovarien und radioaktivem Azetat ergaben nach Angaben von RABINOWITZ und DOWBEN (1955) eine einwandfreie Oestron und 17-ß- Oestradiolbildung. Ähnliche Ergebnisse erzielten O'DONNEL und McCAIG (1959) u.a. HEARD u.Mitarb. (1954) konnten in vivo beim Pferd nach Zuführung des markierten Essigsäurerestes diesen in 3 ausgeschiedenen Substanzen (Oestron, Equilin u.Equilen) nachweisen.

Schon 1936 wurde von FIESER die Bildung östrogener Substanzen aus Androgenen zur Diskussion gestellt. Es galt die Entstehung des Östrogenmoleküls durch Abbau und Aromatisierung neutraler C_{19}-Steroide zu phenolischen C_{18}-Steroiden zu beweisen. Die Richtigkeit dieser Arbeitshypothese konnte erst vor einigen Jahren von BAGGETT u. Mitarb. (1956) u. WOTIZ u.Mitarb.(1958) im Experiment nachgewiesen werden. Hier konnte durch Zuführung von radioaktiv markiertem Testosteron ein Einbau der gekennzeichneten C-Atome in Östron, 17-ß-Östradiol und Östriol gefunden werden. Inkubationsversuche von HOLLAENDER (1958) lassen vermuten, daß das FSH bei der Umwandlung von Testosteron in Östrogene in einer noch nicht näher bekannten Art stimulierend wirkt. Alle Einzelheiten der Aromatisierung sind noch nicht endgültig abgeklärt, besitzen also noch hypothetischen Charakter und können deshalb hier übergangen werden.

In einer neueren Arbeit von HAMMERSTEIN (1962) wird zur quantitativen Frage der Östrogenbildung Stellung genommen. Während eines Zyklus soll die mittlere ovarielle Östrogenausschüttung zwischen 3,3 - 6,9 mg betragen, wobei aber gleichzeitig betont wird, daß dieser Wert sicherlich etwas zu hoch sei, da sowohl die adrenale Komponente als auch die mit der Nahrung zugeführten Östrogenmengen bei dieser Berechnung zwangsläufig unberücksichtigt blieben. Ein gleiches Untersuchungsergebnis liegt von BROWN (1957) vor.

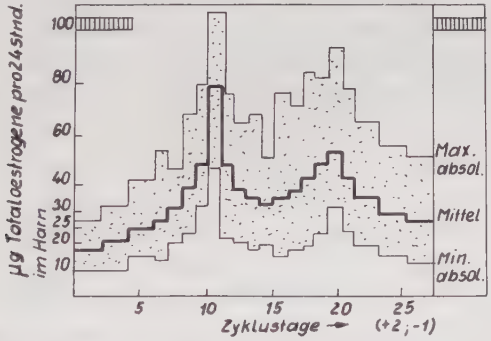
II. Vorkommen.

Die Ovarien gelten mit Abstand als die Hauptproduzenten und -speicher östrogener Substanzen im Organismus, (ZANDER u.Mitarb. 1959). Sie sind dort im reifenden GRAAF'schen Follikel und nach der Ovulation im Corpus luteum vermittels histochemischer Färbungen exakt nachweisbar (FURUHJELM 1954). Während der späteren Schwangerschaft bildet die Plazenta einen großen Teil der ausgeschiedenen

Östrogene. Auch Metaboliten wurden in letzter Zeit aus der Plazenta isoliert (DICZFALUSY 1953).

In foetalen menschlichen Nebennieren wurde ebenfalls von DICZFALUSY (1958) Östriol nachgewiesen. GOLDZIEHER u. ROBERTS (1952) haben im menschlichen Hoden 17-ß-Östradiol gefunden. Der Vollständigkeit halber seien noch Befunde von BUTENANDT u.Mitarb. erwähnt, die in bestimmten Pflanzen schon 1933 follikelhormonähnliche Substanzen nachwiesen. In der Galle (ADLERKREUTZ u.Mitarb. 1960), Ammnionflüssigkeit (DICZFALUSY u.Mitarb. 1958) und auch im Sperma (DICZFALUSY 1954) als anderen körpereigenen Flüssigkeiten sind Östrogene bestimmt worden.

Wichtigstes Ausgangsmaterial für klinische und wissenschaftliche Östrogenbestimmungen ist der Harn und das Serum. Es ist schon lange bekannt, daß der Gehalt dieser Flüssigkeiten an östrogenen Substanzen Schwankungen unterworfen ist, die zyklusabhängig sind. Nachfolgend eine Tabelle aus einer ITTRICH'schen Arbeit (1960), die dies veranschaulichen soll.



Besonders reich an diesen Substanzen ist der Harn Schwangerer. So liegen die Werte zum Zeitpunkt der Geburt für Östron und Östradiol etwa 100 mal und für Östriol ungefähr 1000 mal höher als zum Zeitpunkt der höchsten Ausscheidung während der Lutealphase. Nach der Geburt fallen die Östrogenwerte innerhalb von Tagen auf den Normwert zurück (BROWN 1955 u.56).

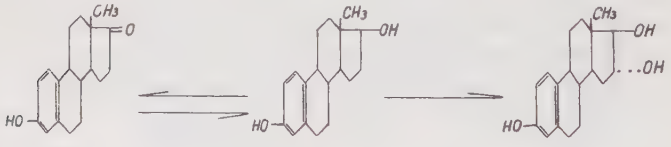
Aber nicht nur im Urin geschlechtsreifer Frauen sind Östrogene nachgewiesen, sondern auch bei Männern (BROWN 1957), Frauen in der Postmenopause (BROWN 1956) und selbst bei Neugeborenen (DICZFALUSY u. Mitarb. 1957).

III. T r a n s p o r t f o r m .

Nach Ausschwemmung der Östrogene aus den Produktionsstätten ins Blut liegen sie zu einem Teil in freier Form vor, zum anderen als konjugierte Verbindungen (Sulfate und Glucuronide s.u.). Als eigentliche Transportform gelten Eiweißkomplexverbindungen der α-Globulin- und Albuminfraktion, nach SZEGO (1946) auch Östroproteine genannt.

IV. Umsatz, Abbau und Ausscheidung.

Es gilt heute als gesichert, daß aus Östradiol durch einfache Dehydrogenierung Östron entsteht. Dieser Vorgang ist reversibel. Dabei stehen beide Östrogene zueinander in einem für jedes Individuum charakteristischen Gleichgewichtsverhältnis. Desgleichen entsteht aus Östradiol Östriol, wobei diese Reaktion aber nur einseitig verläuft. (Östriol ist die inaktivste Form der drei klassischen Östrogene). Folgendes Formelbild soll dies erläutern:



Östron — 17β-Östradiol — Östriol

Als biologische Katalysatoren für diese Reaktionen fand man Enzymsysteme, die fest definiert sind und unter dem Namen Hydroxysteroid-Dehydrogenasen ins internationale Schrifttum Eingang gefunden haben.

Wie weiter unten näher ausgeführt, werden diese Fermentsysteme in vielen Organen gefunden. Ohne Zweifel steht aber die Leber mit ihrem vielseitigen Stoffwechsel bei sämtlichen Kopplungs- und sonstigen Reaktionen im intermediären Östrogenstoffwechsel weitaus an erster Stelle.

Aber nicht nur die Hydroxylierungen an den drei klassischen Stellen des Östrogenmoleküls (C_3 -C_{16} -C_{17}) erfolgen über derartige Fermente, sondern auch, wie neuere Arbeiten von KING (1960), MUELLER u. RUMNEY (1957) beweisen, z.B. an C_2 -C_6 -C_{18} .

Durch anschließende Methylierung z.B. an C_2 entstehen die sogenannten 2-Methoxyverbindungen, die heute als interessante Metaboliten im Östrogenstoffwechsel gelten. Nähere Einzelheiten über Entstehung und Stellung dieser Gruppe im intermediären Stoffwechsel sind noch nicht bekannt. (Vergleiche dazu KING (1960). Neben diesen wichtigen Reaktionswegen seien noch Dehydrogenierungen, Hydrogenierungen und p-Chinolbildungen genannt.

Im Zwischenstoffwechsel der Östrogene erfolgt die Inaktivierung der Follikelhormonwirkung nicht nur durch die o.g. Östriolbildung, sondern auch durch die Bildung sog. Konjugate. Es handelt sich hierbei um Veresterungen mit der Glucuron- oder Schwefelsäure. (CREPY (1946)). Diese Reaktionen erfolgen fermentativ. HELLER (1940) zeigte mit seinen Inkubationsversuchen an Leberschnitten, daß alle derartigen Umsetzungen cyanidempfindlich sind. Er vermutete deshalb die Teilnahme eines Schwermetallenzymsystems. Ähnliche Versuche von LEHTINEN u.Mitarb. (1958) mit der Darmmucosa ergaben, daß auch sie die Fähigkeit der Esterbildung besitzt.

Hinweise für das Mitwirken einer DPN abhängigen Dehydrogenase bei Östrogeninaktivierungen sind einer Arbeit von DeMeio (1948) zu entnehmen.

Über Ausscheidungsvorgänge von Östrogenen im Harn ist in den letzten Jahren viel berichtet worden. Ich kann hier nur auf die wichtigsten Tatsachen eingehen. Im Zyklus ist die

Östrogenausscheidung, wie schon oben durch eine entsprechende Kurve veranschaulicht, gesetzmäßigen Schwankungen unterworfen. Die zweigipflige Kurve des Normalzyklus, die ihre beiden Maxima in 1. der Follikelphase zur Zeit des Follikelsprunges und 2. in der Lutealphase hat, wird in den einzelnen Arbeiten immer wieder gefunden.

Ältere Angaben in der Literatur über die Menge der ausgeschiedenen Substanzen im Harn sind so widersprechend, daß sie hier übergangen werden können. Erst seit wenigen Jahren können wir durch Anwendung moderner Extraktions- und Bestimmungsverfahren exakte Angaben machen. Im folgenden nur zwei quantitative Ergebnisse, die vermittels BROWN'schem und ITTRICH'schem Verfahren ermittelt wurden. Die Tabelle ist einer entsprechenden Arbeit von HAMMERSTEIN (1962) entnommen worden. (Vergleiche dazu auch die graphische Darstellung von ITTRICH S. 9)

	Mittelwert	Variationsbereich
Gesamtausscheidung im Cyclus	844,5 γ	531-1106 γ
Durchschnittliche Ausscheidung pro Tag	32,3 "	22,2-43,2 "
"Luteale" Gesamtausscheidung	403,7 "	274-587 "
Proliferationsphase		
Minimum	10,3 "	5,4-15,6 "
Maximum	28,1 "	19,2-49,2 "
1.Ausscheidungsmaximum		
Höhe	71,6 "	50,1-97,2 "
Tage ante menstruationem	13,7 "	10-17 "
Postovulationsminimum		
Höhe	24,1 "	19,8-31,2 "
Tage post ovulationem	3,5 "	1-7 "
2.Ausscheidungsmaximum		
Höhe	55,0 "	24,6-78,4 "
Tage post ovulationem	6,3 "	4-10 "
Tage ante menstruationem	7,1 "	4-11 "

Ich möchte noch auf einige Arbeiten hinweisen, die sich mit Harnanalysen nach parenteraler Zuführung von Östrogenen beschäftigen. PEARLMAN und ROKOFF (1954)fanden nach Östroninjektionen erhöhte 17-ß-Östradiol- und Östriolwerte im Harn. Gleiche Versuche mit 17-ß-Östradiolinjektionen wurden von BEER und GALLAGHER (1955) durchgeführt.

Sie führten ebenfalls zu einer erhöhten Ausscheidung der beiden anderen Komponenten.

Einige grundlegende, quantitative Feststellungen trifft BROWN (1957), die deshalb, soweit sie in diesem Zusammenhang Bedeutung haben, angeführt seien. Bei 4 Frauen und 2 Männern als Probanden wurden folgende Ergebnisse ermittelt:

Am ersten Tag nach der Applikation von Östron oder Östradiol erreicht der Ausscheidungswert für diese beiden Substanzen sein Maximum und fällt nach zwei bis vier Tagen auf den physiologischen Spiegel zurück.
Das Maximum für die Östriolkomponente wird erst am zweiten Tag post injektionem erreicht und ungefähr vom vierten bis neunten Tag p.i. kehrt die Exkretion zum Ausgangsniveau zurück.

Wie schon BEER und GALLAGHER, so hebt auch BROWN die erhöhte Östron und Östradiolausscheidung nach parenteraler Östradiolzufuhr hervor. Lediglich bei Östriolapplikation bleiben die beiden anderen Komponenten unverändert, und nur ein erhöhter Östriolspiegel im Urin weist auf die vorangegangene Injektion hin. Er findet rund 16% der parenteral zugeführten Östrogene im Harn wieder. Berücksichtigt man die methodisch nicht zu umgehenden Verluste, so erhöht sich der Wert auf 22-23%. Nach i.m. Zufuhr von Östron oder Östradiol, so schreibt BROWN, sind 45% der wieder aufgefundenen Menge Östriol, 10-20% Östradiol und der Rest Östron.

Interessante Belastungsuntersuchungen mit den verschiedensten Depotöstrogenen wurden von KAISER systematisch an 7 Frauen mit der BROWN'schen Methode durchgeführt. Zuvor bestimmte er die durch den Zyklus bedingten Schwankungen in der Follikelhormon-Basalausscheidung. Diese Ergebnisse seien kurz tabellarisch wiedergegeben, wobei aber gleichzeitig betont werden muß, daß diese Analysenwerte im Vergleich zu anderen, z.B. von BROWN und HAMMERSTEIN mit der gleichen Methode gefundenen, sehr niedrig erscheinen.

	Durchschnittl. Östrogenausscheidung (γ) im 24Std. Urin				Prozentualer Anteil der Östrogenfraktionen		
				Gesamt-Östrogene			
	O''	O'	O'''		O''	O'	O'''
Gesamtzyklus	4,2	10,6	13,9	28,7	15	37	48
Follikelphase	4,1	9,3	10,4	23,8	17	39	44
Corp.-lut.-phase	4,3	11,9	17,4	33,6	13	36	51

(O'= Östron; O''= Östradiol; O'''= Östriol).

Nach Bestimmung der Basalausscheidung injizierte er 10 mg Depot-Progynon (Schering) und konnte danach eine Mehrausscheidung um das maximal 4-fache der mittleren Zykluswerte feststellen. Die Ausscheidungserhöhung hielt 14 Tage an. Das Maximum lag zwischen dem 2. - 4. Tag. 8% der injizierten 10 mg konnten im Urin während der Versuchsdauer wieder aufgefunden werden.

Neben dem Harnsystem als Ausscheidungsweg für östrogene Substanzen muß noch das Gallengangssystem erwähnt werden. ADLERKREUTZ (1960) hat diese Exkretionsmöglichkeit bei Schwangeren nachgewiesen. Auch außerhalb der Gravidität kann ein enterohepatischer Kreislauf, ähnlich dem der Gallenfarbstoffe und -säuren als gesichert angesehen werden. (DICZFALUSY 1961).

DIE HYPOPLASIA UTERI IN KLINISCHER UND PATHOLOGISCH-ANATOMISCHER SICHT.

Seit dem ersten Weltkriege häufen sich die Angaben erfahrener Kliniker über das vermehrte Auftreten von genitalen Hypoplasien, insbesondere der Hypoplasiae uteri. Diese Frauen klagen über ausgeprägte dysmenorrhoische Beschwerden (krampfartiges Ziehen im Unterbauch, die charakteristischen Kreuzschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schwindelanfälle, Flimmern vor den Augen, migräneartige Kopfschmerzen) und sehr unregelmäßige Menstruationen. Die Konzeptionsfähigkeit soll bei der allgemeinen genitalen Hypoplasie herabgesetzt sein.

Bei der Untersuchung findet man gewöhnlich den Uterus in starker Anteflexion, dabei retroponiert und des öfteren etwas nach links verzogen.

Da es sich bei der Hypoplasia uteri um ein klinisches Bild mit weiten Grenzen, abhängig vom jeweiligen Untersucher handelt, läßt es sich pathologisch-anatomisch schwierig definieren. Meist wird ein stark verkleinerter Uterus mit starrer Muskelwandung vorgefunden. Der Isthmus erscheint besonders eng. Die hypoplastische Schleimhaut ist dünn, beinahe atrophisch, und man gewinnt deshalb bei Ausschabungen nur wenig ergiebiges Material. Daneben hat man bei mikroskopischer Betrachtung den Eindruck einer generellen Verminderung der Zellelemente.

Bezüglich der Pathogenese der Uterushypoplasie stehen sich heute im wesentlichen zwei Ansichten gegenüber. Nach der einen beruht die Störung auf einer verminderten östrogenen Stimulation, wie sie für die von Robert SCHRÖDER (1959) definierte vegetative Ovarialinsuffizienz charakteristisch ist. Für die Richtigkeit dieser Vorstellung spricht die vielfach gemachte Beobachtung, daß die Hypoplasie sich "auswächst", wenn es zu einer Gravidität kommt. Dieses Verhalten hat man sich bei einer speziellen Therapieform der sogenannten "Pseudogravidität", zunutze gemacht. Die auf diesen Vorstellungen basierende, hormonale Behandlung der Hypoplasie (Hormonkristallimplantation, orale Östrogenmedikation oder sogar intrauterine Östrogeninstillation) hat zu sehr widersprechenden klinischen Ergebnissen geführt, zumal als Kriterium bestenfalls die Uterussondenlänge, meist aber nur der subjektive Palpationsbefund herangezogen wurde.

Da aber keineswegs alle hypoplastischen Uteri unter Gestationseinflüssen oder hormonaler Behandlung in der erwünschten Weise reagieren, kann die Unterentwicklung des Uterus ebenso gut durch eine in ihm selbst liegende Störung begründet sein; gemeint ist eine verminderte Ansprechbarkeit auf östrogene Hormone, also eine geringere Fähigkeit zur "Utilisation".

II. FRAGESTELLUNG.

Da bei der Hypoplasia uteri bisher keine analytische bezw. experimentell begründete Vorstellung über die hormonale Situation bestand, hatten die eigenen Untersuchungen zum Ziel, festzustellen, ob sich Unterschiede hinsichtlich der Basalausscheidung und der Umwandlung eines zugeführten Östradiolesters bei genital-gesunden Frauen und solchen mit Uterushypoplasie auffinden lassen. Hierdurch erhoffte ich Beiträge zur Beantwortung folgender Fragen liefern zu können:

1. Werden bei der Uterushypoplasie im Organismus weniger Östrogene als bei genitalgesunden Frauen gebildet?
2. Unterliegt die Metabolisierung zugeführter Östrogene bei Frauen mit Uterushypoplasie besonderen Bedingungen?
3. Ergeben sich Anhaltspunkte für eine abwegige Utilisation der Östrogene bei Hypoplasia uteri?

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN.

Patientenmaterial.

Die nachstehend aufgeführten 18 Frauen waren Patientinnen des AUGUSTE-VIKTORIA-Krankenhauses in Schöneberg und des Städt.Moabiter Krankenhauses. Bei 14 dieser 18 Patientinnen war eine Hypoplasia uteri nachgewiesen. Die restlichen 4 Frauen dienten als Kontrollfälle. Alle waren wegen verschiedenster gynäkologischer Erkrankungen zur Aufnahme gekommen. Nur bei 3 von 14 lautete die Einweisungsdiagnose Dysmenorrhoe infolge Hypoplasia genitalis.

Krankengeschichten:
4 Kontrollfälle

6267/59
G., R. 3. 7. 41 Verkäuferin
Diagnose: Akute Adnexitis links
Menarche: 15 Jhr. Menses: 30/2 mittelstark
Letzte Regel: 12. 11. 59
Östrogeninjektion: 17. 11. 59 (5. Zyklustag) 20 mg

585/59
P., B. 16. 3. 23 Ehefrau
Diagnose: Abortus incompletus mens II
Menarche: 14 Jhr. Menses: 28-29/4 mittelstark
Letzte Regel: 4. 3. 59
Östrogeninjektion: 24. 4. 59 20 mg

3850/59
Sch., L. 16. 8. 25 Ehefrau
Diagnose: Endometritis
Menarche: 12 Jhr. Menses: 28/5-6 mittelstark
Letzte Regel: 27. 7. 59
Östrogeninjektion: 22. 8. 59 (26.Zyklustag) 20 mg

5304/59
Br., K. 15. 3. 17 Ehefrau
Diagnose: Abortus incompletus subfebrilis mens II
Menarche: 12 Jhr. Menses: 28/4-6 stark
Letzte Regel: 19. - 24. 8. 59
Östrogeninjektion: 14. 10. 59 20 mg

14 Probanden
448/59
Sch., J. 4.2. 35 Buchhalterin
Diagnose: Bartholinitis links
Menarche: 16 Jhr. Menses: 32/4-7 mittelstark
Letzte Regel: 31. 3. 59
Keine Menstruationsbeschwerden
Östrogeninjektion: 24. 4. 59 (24. Zyklustag) 20 mg

4212/59
Z., I. 4. 2. 40 Arbeiterin
Diagnose: Hypoplasia uteri
Menarche: 13 Jhr. Menses: 28/6 schwach
Letzte Regel: 2. 8. 59
Ziehende Schmerzen im Gebiet der Eierstöcke während der Regel.
Östrogeninjektion: 27. 8. 59 (25. Zyklustag) 20 mg

412/59
M., H. 8. 12. 41 Pelznäherin
Diagnose: Linksseitige Adnexitis bei Hypoplasia genitalis.
Menarche: 13 Jhr. Menses: 28/4-5 mittelstark
Letzte Regel: Anfang März 59
Keine Menstruationsbeschwerden.
Östrogeninjektion: 24. 4. 59 20 mg

1313/59
K., D. 7. 8. 41 Ballettänzerin
Diagnose: Vaginitis-Cervicitis-Hypoplasia uteri
Menarche: 12 Jhr. Menses 24-28/5-6 mittelstark
Letzte Regel: Anfang Mai
Kreuzschmerzen + Übelkeit (vor und während der Regel.)
Östrogeninjektion: 3. 6. 59 20 mg

3638/59
G., H. 17. 9. 39 Justizangestellte
Diagnose: Hypoplasia uteri
Menarche: 11 Jhr. Menses: 27-28/8 mittelstark
Letzte Regel: 18. 6. 59
Übelkeit, Schwindelanfälle
Östrogeninjektion: 12. 8. 59 (25. Zyklustag) 20 mg

5966/59
Schu., I. 19. 5. 28 Packerin
Diagnose: Chronischer Adnexprozeß bds.
Menarche: 14 Jhr. Menses: regelmäßig, 28/3-4 sehr schwach
Letzte Regel: 2. 5. 59
Kreuzschmerzen, Ziehen im Unterbauch, Flimmern vor den Augen.
Östrogeninjektion: 24. 5. 59 (22.Zyklustag) 20 mg

4125/59
K., M. 11. 9. 37 Stenokontoristin
Diagnose: Entzündlicher Adnextumor links
Menarche: 14 Jhr. Menses: 28/6-7 schwach
Letzte Regel: 30. 7. 59
Keine Menstruationsbeschwerden .
Östrogeninjektion: 11. 8. 59 (12.Zyklustag) 20 mg

4837/59
D., W. 31. 3. 36 Montiererin
Diagnose: Retroflexio uteri, Dysmenorrhoe
Menarche: 15 Jhr. Menses: 21-28/3-4 mittelstark
Letzte Regel: 22. 9. 59
Kreuzschmerzen
Östrogeninjektion: 2. 10. 59 (10. Zyklustag) 20 mg

6782/59
R., H. 15. 10. 40 Stenotypistin
Diagnose: Adnexitis, dysmenorrhoische Beschwerden
Menarche: 12 Jhr. Menses: unregelmäßig /8, stark
Letzte Regel: 14. 5. 59
Kreuzschmerzen, starkes Ziehen im Unterbauch vor der Regel.
Östrogeninjektion: 3. 6. 59 (20. Zyklustag) 20 mg

1368/59
P., M. 10. 5. 43 Lehrling
Diagnose: Adnexitis gonorrhoica
Menarche: 10 Jhr. Menses: 28/3-4 mittelstark
Letzte Regel: 6. 5. 59
Mittelschmerz während der Regel.
Östrogeninjektion: 3. 6. 59 (28.Zyklustag) 20 mg

479/59
Schn., J. 21. 10. 41 Arbeiterin
Diagnose: Appendicitische Reizung
Menarche: 14 Jhr. Menses: sehr unregelmäßig 25-40/5-7
Letzte Regel: 28. 3. 59
Starke Bauchschmerzen vor der Regel.
Östrogeninjektion: 24. 4. 59 (27. Zyklustag) 20 mg

2718/59
P., S. 3. 4. 31 Arbeiterin
Diagnose: Cholecystitische Reizung
Menarche: 15 Jhr. Menses: 28/3-4 mittelstark
Letzte Regel: 1. 7. 59
Schwindel- und Schwächeanfälle vor und während der Regel.
Östrogeninjektion: 17. 7. 59 (16. Zyklustag) 20 mg

3080/59
N., R. 1. 3. 44 Anlernling
Diagnose: Dysmenorrhoe
Menarche: 12 Jhr. Menses: 28/5-6 mittelstark
Letzte Regel: 16. 7. 59
Kreuzschmerzen, Schwindel, Übelkeit, kolikartige Schmerzen.
Östrogeninjektion: 19. 7. 59 (3.Zyklustag) 20 mg

876/59
R., G. 20. 6. 41 ohne erlernten Beruf.
Diagnose: Kondylomatosis der großen Labien
Vaginitis + Cervicitis
Menarche: 15 Jhr. Menses: 28/4-5 mittelstark
Letzte Regel: 7. 5. 59
Kreuzschmerzen, Mittelschmerzen + Übelsein als Menstruationsbeschwerden.
Östrogeninjektion: 19. 5. 59 (12. Zyklustag) 20 mg

VERSUCHSANORDNUNG UND HARNSAMMLUNG.

Durchweg bei allen Patientinnen wurde an einem beliebigen Zyklustag (zwangsläufig durch den unterschiedlichen Krankenhausaufenthalt bedingt) der gesamte Tagesharn gesammelt, auf 1500 ml mit Wasser aufgefüllt und anschließend mindestens 10 Min. auf 96 C zwecks Abtötung der Bakterienflora erhitzt.

Zu Beginn des zweiten Untersuchungstages wurde jeder Patientin 20 mg Progynon-B-Oleosum (Schering) i.m. injiziert. Der Harn des gleichen und darauffolgenden Tages wurde getrennt gesammelt und wie oben vorbehandelt. Anschließend erfolgte die Bestimmung der Harnöstrogene nach dem von ITTRICH angegebenen Verfahren.

EXTRAKTIONS- UND SÄULENCHROMATISCHES VERFAHREN NACH DER VON ITTRICH (1958) MODIFIZIERTEN ANORDNUNG.

Östrogenextraktion.

10 ml des auf 1500 ml aufgefüllten Harnes werden mit 1,5 ml konz. Salzsäure versetzt und anschließend in verschlossenen Gläs'chen 1 h in siedendem Wasser erhitzt. Die Proben werden gekühlt, und man extrahiert mit 10 ml, 5 ml peroxydfreiem Äther. Die vereinigten Ätherextrakte werden einmal mit 4 ml gesättigter Carbonat-Pufferlösung vom ph 10,5, einmal mit 3 ml 8% Natriumhydrogencarbonatlösung und zweimal mit jeweils 2 ml destilliertem Wasser

gewaschen. Der Äther wird im Luftstrom bei 35 - 40° vertrieben. Eventuell vorhandenes Wasser wird nach Zugabe von 1-2 ml Äthanol-Benzolgemisch im Wasserdampfbad abgedampft.

Der Rückstand wird in 4 ml Benzol warm gelöst. Nach dem Abkühlen fügt man 4 ml Petroläther hinzu und extrahiert die Östrogenfraktion in dem gleichen Gläs'chen mit 4 ml, 3 ml und 2 ml 1 n. Natronlauge. Spinngewebsähnliche Emulsionen kann man durch Zentrifugieren beseitigen. Nach der letzten Extraktion saugt man das Benzol-Petroläthergemisch, das die Neutralsteroide enthält, mittels einer an eine Wasserstrahlpumpe angeschlossenen Kapillare quantitativ ab und gibt die vorher abpipettierten beiden ersten alkalischen Extrakte in das Gläs'chen zurück. Das zur Aufbewahrung dieser Extrakte verwendete Gefäß wird mit 1 ml dest. Wasser ausgesprüht. Die alkalische Phase wird mit konz. Salzsäure schwach angesäuert und mit 0,5 g Natriumhydrogencarbonat versetzt.

Man extrahiert nun die Östrogenfraktion wieder mit 10 ml, 5 ml und 5 ml Äthyläther, wäscht 2 mal mit 2 ml dest. Wasser, vertreibt den Äther bei 35 - 40° im Luftstrom und entfernt das Wasser nach Zugabe von 1 - 2 ml Benzol-Äthanol im siedenden Wasserbad.

SÄULENCHROMATOGRAPHISCHE TRENNUNG VON ÖSTRON, ÖSTRADIOL UND ÖSTRIOL.

Die bei der Extraktion erhaltenen Rückstände werden in 2 ml Benzol warm gelöst, mit 4 ml CCl_4 versetzt und an einer in CCl_4 hergestellten Aluminiumoxydsäule von etwa 10 mm Durchmesser adsorbiert. Man füllt zu diesem Zweck 3 g entsprechend standardisiertes Aluminiumoxyd in ein Chromatographierrohr, das im einfachsten Fall aus einem unten verjüngten Glasrohr von etwa 10 mm Durchmesser und etwa 50 cm Länge besteht, unten mit einem Wattepfropf und einer Lage Quarzsand abgeschlossen und mit CCl_4 etwa halb gefüllt ist.

Nach dem Absetzen des Aluminiumoxyds überschichtet man eine weitere Lage Quarzsand von etwa 5 mm Höhe zum Schutze der Oberfläche.

Nach dem Abtropfen des Tetrachlorkohlenstoffes gibt man die Östrogenlösung auf die Säule, läßt abtropfen, spült noch einmal mit 5 ml CCl_4 nach, wiederholt den Vorgang mit 5 ml Benzol und beginnt nach quantitativem Abtropfen der Lösungsmittel mit der Elution. Die zur Elution verwendeten Lösungsmittel gibt man vorher in die Röhrchen, in denen der Östrogenrückstand war, um evtl. ungelöstes Östriol in die Säule überzuführen.

Man beginnt die Elution mit 9 ml 0,8 % Äthanol in Benzol. Diese Fraktion enthält schneller laufende Steroide und einen Teil der Verunreinigungen.

Dann eluiert man mit weiteren 10 ml 0,8 % Äthanol in Benzol. Diese Fraktion enthält Östron.

Anschließend wird mit 15 ml 3 % Äthanol in Benzol die Östradiolfraktion und mit 15 ml 20 % Äthanol in Benzol die Östriolfraktion eluiert.

Die Eluate werden in 20 ml Glasstopfengläschen aufgefangen und im schwachen Luftstrom bei 80-85° verdampft.

Photometrische Bestimmung.

Zu dem trockenen Rückstand gibt man 1 ml Hydrochinonreagenz (68 %). Die verschlossenen Proben werden 40 Minuten im siedenden Wasserbad erhitzt. In den ersten Minuten sollen die Gläschen gut umgeschwenkt werden. Danach kühlt man 3 Minuten in Eiswasser. Man überschichtet mit 1,4 ml Wasser, kühlt weitere 3 Minuten und mischt dann gut durch.

Nach weiteren 3 Minuten Kühlung werden 2,5 ml p-Nitrophenol-Chloroform-Lösung unterschichtet. Man kühlt noch 2 Minuten und schüttelt dann die verschlossenen Gläschen 20 sec lang kräftig durch.

Die Proben werden 2 Minuten bei etwa 1500 U/min. zentrifugiert. Nach dem Absaugen der wässerigen, überstehenden Phase einschl. der Flocken an der Trennungsschicht wird die Chloroformphase gegen einen Reagenzienleerwert fluorimetrisch gemessen. Die Meßergebnisse werden dann auf entsprechende Standardsubstanzen bezogen.

Für die photometrischen Arbeiten wurde das Photometer-Eppendorf mit Fluoreszenzeinrichtung II verwandt, das die Anregung der grünen Quecksilberlinie gestattet. Als Fluoreszenzstandard wurde ein fest eingebauter Standard verwandt. Für fluorimetrische Messungen reichen Mengen von 0,005 - 0,5γ Östron noch aus.

Ergebnisse

Definition der Diagramme.

Die quantitativen Ergebnisse der Arbeit sind in zwei Diagrammen dargestellt. In das schon eingangs angeführte Ausscheidungsschema von ITTRICH wurden die Basalausscheidungen eingezeichnet. (Kontrollfälle rote, offene Kreise, Probanden blaue, geschlossene Kreise). Die Ausscheidungsmengen nach parenteraler Östrogenzufuhr wurden in einem anderen Maßstab in diese Zeichnung hineinprojiziert. Kontrollfälle rote, rechtswinklige, Probanden blaue, spitzwinklige Kreuze). Alle Werte sind den nachfolgenden Tabellen entnommen worden.

Basalausscheidungen

1.) 4 Kontrollfälle.

Unter Berücksichtigung des Zyklustermins wurden bei zwei Kontrollfällen (1 u. 3) die Basalausscheidungen ermittelt und in nachstehendes Diagramm eingetragen. Die Werte lagen im Normbereich. Die Ausscheidungen der beiden übrigen (2 u. 4) wurden ebenfalls bestimmt, konnten aber nicht zyklusgerecht eingetragen werden, da es sich um Aborte im 2. Monat handelte. Die bei diesen beiden Patien-

tinnen gefundenen Werte von 20,2 und 22,1 γ entsprachen aber durchaus einer normalen Ausscheidung.

Die Grenzwerte für die einzelnen Fraktionen betragen:

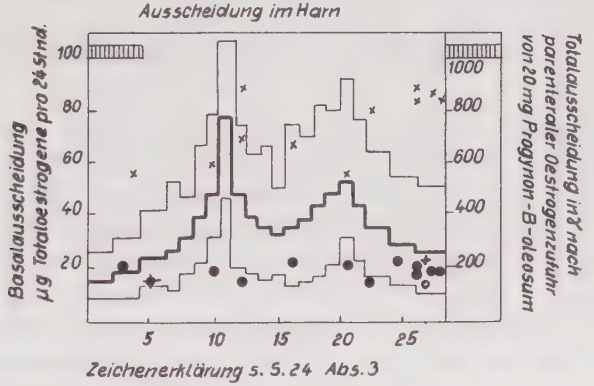
O'	= Östron	4,7 - 7,1 γ/d
O''	= Östradiol	3,1 - 5,4 γ/d
O'''	= Östriol	7,7 - 10,5 γ/d

Die einzelnen Östrogenkomponenten zeigten vor der Injektion die übliche, bereits bekannte Relation:

O' : O'' : O''' ~ 1 : 0,5 : 1 - 2

Dieses erschien im Hinblick auf die Verhältnisse nach der Östrogenapplikation wichtig.

Die physiologischen Gesamttagesausscheidungen schwankten zwischen 15,2 und 22,1 γ/d. (Mittelwert 19,5 γ/d.)



Zeichenerklärung s. S. 24 Abs. 3

2.) 14 Probanden.

Soweit gesicherte Zyklen nachweisbar waren, und sich die Pat. genau an ihren letzten Menstruationstermin erinnern konnten, wurden die Werte in obenstehendes Diagramm eingetragen. (Ausgenommen sind die Pat. 3 u. 4).

Die Grenzwerte für die einzelnen Fraktionen betragen:

Östron	4,2 - 6,9 γ/d
Östradiol	3,9 - 6,4 γ/d
Östriol	6,4 - 14,2 γ/d

Das Verhältnis der einzelnen Komponenten zueinander war

etwas zu Gunsten der Östradiolausscheidung verschoben. In 5 von 14 Fällen hatte das Verhältnis O' : O'' den Wert 1 oder sogar $\angle 1$. O'' : O''' war in 8 Fällen leicht erhöht, aber durchaus noch im Breich der Norm.

Die Gesamtausscheidungswerte lagen zwischen 16,8 und 25,8 γ . (Mittelwert 20,45 γ /d).

AUSSCHEIDUNG NACH PARENTERALER ZUFÜHRUNG VON 20 mg PROGYNON-B-OLEOSUM (SCHERING).

1.) 4 Kontrollfälle.

An der Mehrausscheidung nach der Hormonzufuhr waren die einzelnen Östrogenkomponenten wie folgt beteiligt: (Grenzwerte)

	1. Tag	2. Tag
Östron	15,3 - 22,2 γ	16,8 - 42,0 γ
Östradiol	14,2 - 51,4 γ	26,1 - 79,5 γ
Östriol	23,2 - 67,5 γ	22,0 -107,5 γ

Das Verhältnis der Östrogene untereinander (O' : O'' : O''') verschob sich zu Gunsten der Östradiolfraktion. Am 1. Ausscheidungstag erreichte oder überstieg (in 2 von insgesamt 4 Fällen), die Östradiolausscheidung die des Östrons deutlich. Am 2. Tag war sie in allen 4 Fällen größer als die des Östrons. Das Verhalten des Östriolanteiles ist uneinheitlich. In einem Fall erfolgte keine Erhöhung nach der Injektion, in den 3 anderen war eine Steigerung bis auf das maximal Vierfache feststellbar.

2.) 14 Probanden.

Hier waren Östron, Östradiol und Östriol auf folgende Werte erhöht:

	1. Tag	2. Tag
Östron	71,0 - 195,0 γ	84,0 - 300,0 γ
Östradiol	46,5 - 151,0 γ	49,5 - 122,0 γ
Östriol	66,0 - 124,5 γ	152,0 - 256,0 γ

Die Relationswerte (Werte der 3 Östrogenkomponenten zueinander und auf den jeweiligen Östronwert bezogen, der in jedem Falle gleich 1 gesetzt wurde) p.i. schwankten stark. Ganz allgemein ließ sich über das Verhältnis O' : O'' aussagen, daß es annähernd den normalen Gegebenheiten entsprach.

Die absolute Ausscheidung am 1. Tag p.i. für Östron war im Minimum um das 12fache, im Maximum um das 35fache erhöht. Am 2. Tag lagen die Zahlen zwischen dem 15- und 62fachen.

Die analogen Werte für die Östradiol- und Östriolausscheidungserhöhung lauteten:

		1.Tag	2.Tag
Östradiol	Minimum	10fach	10fach
	Maximum	28fach	25fach
Östriol	Minimum	8fach	11fach
	Maximum	19fach	33fach.

AUSSCHEIDUNGSRATE DER INJIZIERTEN ÖSTROGENE.

1.) 4 Kontrollfälle.

Die Grenzwerte für die Gesamtausscheidung innerhalb 48 Stunden p.i. lagen zwischen 172,2 und 364,5 γ. (Mittelwert 230 γ).

Nach der Hormonzufuhr war die Gesamtausscheidung maximal um das 16-, minimal um das 8fache gegenüber der Basalausscheidung erhöht.
Zwischen 0,66 und 1,6 % der zugeführten Östrogene konnten aus dem Urin der ersten 48 Stunden p.i. isoliert werden.

2.) 14 Probanden

Bei den 14 Probanden fand ich für die Gesamtausscheidung p.i. Werte zwischen 543 und 907 γ. (Mittelwert 748 γ).

Nach der Östrogen-Applikation war die Ausscheidung maximal um das 52-, minimal um das 21-fache gegenüber der Basalausscheidung erhöht.
Zwischen 2,51 und 4,24 % der injizierten 20 mg Östradiol wurden hier im Harn als Mehrausscheidung aufgefunden.

D I S K U S S I O N :

Über die Basalausscheidung von Östrogenen im Verlauf des Zyklus und über die Erhöhung der Harnöstrogene nach Verabfolgung von Östradiolestern bei Frauen mit normal entwickeltem Genitale existieren verschiedene Arbeiten, die sich zum Vergleich für unsere 4 Kontrollfälle heranziehen lassen. Hinsichtlich der Verhältnisse bei Hypoplasia uteri findet man in der Literatur bisher keinerlei Angaben. Insofern zeigen die hier mitgeteilten Resultate erstmals die offensichtlich von der Norm abweichenden Befunde des Östrogenstoffwechsels bei Hypoplasia uteri auf.

Wenden wir uns zunächst der Basalausscheidung zu. Für die 4 Kontrollfälle ergeben sich unter Berücksichtigung des Zyklustermins (bei 2 Frauen wurden die Versuche im Anschluß an einen Abort ausgeführt) Werte im unteren Normbereich, wenn man die von ITTRICH (s.S.9) erhobenen Befunde zugrunde legt. Verglichen mit den von KAISER gefundenen Werten (s.S.13), liegen die Basalausscheidungen meiner Kontrollpersonen mit Werten von 15,5- 22,1 γ /d auch hier etwas niedriger. Nach der Fraktionierung stimmen die Angaben für Östradiol in etwa überein, während die Östron- und Östriolwerte meiner Patientinnen wesentlich niedriger liegen. In einem Fall wurden nur knapp 50 % der von KAISER angegebenen Östronmenge aus dem Urin isoliert (Fall 3). Die Östriolwerte sind dagegen nicht so unterschiedlich. (BROWN und HAMMERSTEIN haben an einem größeren Patientengut mit der gleichen Methode wie KAISER noch höhere Werte als dieser erhalten.) Als Erklärung für die relativ niedrigen eigenen Werte kann vielleicht herangezogen werden, daß diese 4 Patientinnen im eigentlichen Sinne nicht genitalgesund waren. (Adnexitis, Endometritis u. 2 Aborte)

Da die Untersuchungen von mir unter der ständigen Aufsicht von Herrn Dr.ITTRICH in seinem Laboratorium vorgenommen wurden, erscheint es gerechtfertigt, seine erstellte Ausscheidungskurve beim biphasischen Zyklus (s.S.9) als Maßstab für die Befunde bei Hypoplasia uteri heranzuziehen.

Bei 11 Patientinnen mit unterentwickelten Uteri und

normalen biphasischen Zyklen lagen die Basalwerte im unteren Normbereich, 4 mal waren sie erniedrigt. Diese Befunde könnte man zur Stütze jener Hypothese (s.S.15) heranziehen, wonach die Uterushypoplasie auf einer verminderten Östrogenstimulation beruhen soll. Daß dies aber nicht der alleinige Pathomechanismus sein kann, geht aus der eingangs zitierten Beobachtung hervor, wonach bei einer Reihe von Fällen die Uterushypoplasie weder durch eine Gravidität (meist frühzeitig Aborte!), noch durch eine "Pseudogravidität" nachhaltig beeinflußt werden kann.

Die Östriol/(Östron+Östradiol)-Quotienten bei Kontrollfällen und Probanden zeigen vor der Östradiolapplikation insofern Unterschiede, als bei allen 4 Kontrollfällen dieser Quotient kleiner als 1 ist, während er bei den Probanden (Frauen mit hypoplastischen Genitale) zwischen 0,7 - 1,3 schwankt.

Nach der Östrogenapplikation ergeben sich bei der zweifellos nicht repräsentativen Zahl von nur 4 Kontrollfällen Ausscheidungserhöhungen, die am 1. oder 2. Untersuchungstag zwischen dem 4 bis 11-fachen liegen. Von den injizierten 20 mg konnten zwischen 0,6-1,6 % (Mittelwert 0,95 $\pm$ 0,46 %) innerhalb der beiden Versuchstage aus dem Harn isoliert werden. Größenordnungsmäßig stimmen diese Werte mit den von KAISER veröffentlichten in etwa überein.

Der interessanteste Befund der vorliegenden, eigenen Untersuchungen ist die erhebliche Mehrausscheidung der Probanden im Vergleich zu den Kontrollfällen nach Östrogenbelastung. Die Mittelwerte der Mehrausscheidungen innerhalb der ersten 48 Std. nach Versuchsbeginn verhalten sich nach gleicher Hormonzufuhr wie 3,25:1, d.h. Frauen mit hypoplastischem Genitale weisen eine 3 mal so hohe Östrogen-Harnausscheidung auf, wie die genital normal entwickelten Vergleichspersonen. Eine statistische Prüfung dieser Differenzen auf Signifikanz ist allerdings wegen der geringen Anzahl der untersuchten Kontrollpersonen nicht möglich.

Nach der Östradiolzufuhr treten bei den Östriol/(Östron+Östradiol)-Quotienten insgesamt nur geringere Veränderungen auf. Für die Kontrollfälle schwanken sie jetzt

im einzelnen zwischen 0,3 - 2. In der Literatur werden ähnliche Werte genannt. Bei den Probanden schwankt der Quotient p.i. jetzt zwischen 0,3 - 1,8 . Diese scheinbare Übereinstimmung der Quotienten von Kontrollfällen und Probanden nach der Östradiolzufuhr erfährt gewisse Einschränkungen, wenn man die einzelnen Fraktionen in der Ausscheidung überprüft. Es konnte während der Untersuchungen festgestellt werden, daß das zugeführte Östradiol bei den Probanden (Frauen mit Uterushypoplasie) in wesentlich größerem Umfange als bei den Kontrollfällen in seine beiden Metaboliten umgewandelt und ausgeschieden wurde. Besonders bevorzugt scheint in diesem Zusammenhang die Östronfraktion zu sein.

Überblicken wir die Ergebnisse insgesamt, so ist festzustellen, daß die niedrige Basalausscheidung und hohe Metabolisierungsrate bei Frauen mit hypoplastischem Uterus als Ausdruck einer geringen Östrogenproduktion gewertet werden kann. In diesen Fällen dürfte die Östrogenmangeltheorie (s.S.15) eine Rolle spielen.

Die gesteigerte Ausscheidungsrate des zugeführten Östradiolesters ist ein Hinweis auf eine besondere Stoffwechselsituation bei Hypoplasia uteri. Möglicherweise handelt es sich um "Utilisations"-Störungen am Uterus selbst, ein Phänomen, über das sich bisher experimentell wenig Definitives nachweisen ließ. Untersuchungen in der hier durchgeführten Art an Kastratinnen könnten zur Klärung dieser Fragen beitragen.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Nach kurzen Literaturangaben, die im wesentlichen einen schnellen Überblick über die derzeitigen Theorien der Biosynthese, Vorkommen, Transportform, Umsatz, Abbau und Ausscheidung der Östrogene im menschlichen Organismus vermittelten, wurde auf das klinische und pathologisch-anatomische Bild der Hypoplasia uteri eingegangen. Thematik und eigentliche Aufgabenstellung sind in 3 Punkten

zusammengefaßt.

Im experimentellen Teil wird über Östrogenausscheidung vor und nach Applikation eines Östradiolesters in den Harnen von 4 Frauen mit normalem Genitale und 14 Frauen mit hypoplastischem Uterus berichtet. Die Bestimmungen erfolgten mit der von ITTRICH angegebenen Methode.

In den Basalausscheidungen der 4 Kontrollfälle und 14 Probanden lassen sich keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Nach der intramuskulären Zufuhr eines Östradiolesters (Progynon-B-oleosum) scheiden die 14 Patientinnen innerhalb der 48-stündigen Versuchsdauer mehr als 3 mal so viel Östrogene aus wie die Vergleichspersonen. Eine deutliche Erhöhung der Östron- und Östriolausscheidung kann nachgewiesen werden. (Die Östronfraktion liegt noch etwas höher als die des Östriols). Beide Hypothesen über die Genese der Uterushypoplasie - vegetative Ovarialinsuffizienz oder verminderte Utilisation s.S. 15 - werden durch die vorliegenden Untersuchungsergebnisse gestützt. Vermutlich bestehen beide Ansichten nebeneinander zu recht.

Die Messungen erfolgten fluorimetrisch mit dem Eppendorf-Photometer. Als Filter dienten Hg 578 (Primärfilter) und Hg 546 (Sekundärfilter). Die Empfindlichkeit des Gerätes wurde mit einem eingebauten Standard eingestellt.

Aus meßtechnischen Gründen wurden die Bezugspunkte (10, 30, 50 u. 100) am Gerät des öfteren gewechselt. Standard (kristallisiertes Präparat) und Probe lagen dann in einem gut abzulesenden Bereich.

Die kristallisierten Östrogene wurden freundlicherweise von der Schering AG zur Verfügung gestellt.

Zeichenerklärung:

O'	=	Östron
O''	=	Östradiol
O'''	=	Östriol
St	=	Standard

Fraktionierte Östrogenbestimmungen bei 4 normalen Patientinnen

			Meßergebnisse am Eppendorf-Photometer		
Name	kristallisierte Präparate	Zeit zur Injektion	Östron = O'	Östradiol = O''	Östriol = O'''
G. R. 6267/59	1γ O'	St. 10 → 87.0	vor	St. 100 → 40.0	St. 100 → 17.5	St. 100 → 33.0
	1γ O''	St. 10 → 54.0	nach 24h	St. 50 → 64.5	St. 100 → 76.0	St. 50 → 53.1
	1γ O'''	St. 10 → 57.0	nach 48h	St. 50 → 60.0	St. 100 → 94.0	St. 30 → 62.0
P. B. 585/59		St. 10 → 72.0	vor	St. 100 → 30.5	St. 100 → 19.0	St. 100 → 30.5
		St. 10 → 58.0	nach 24h	St. 100 → 83.0	St. 50 → 75.5	St. 100 → 93.0
		St. 10 → 60.0	nach 48h	St. 100 → 99.5	St. 50 → 54.5	St. 50 → 89.0
Sch. L. 3850/59		St. 10 → 73.0 · 73.0	vor	St. 100 → 23.0	St. 100 → 11.0	St. 100 → 33.5
		St. 10 → 52.0 · 50.0	nach 24h	St. 100 → 74.5	St. 100 → 55.0	St. 50 → 67.0
		St. 10 → 69.0 · 62.0	nach 48h	St. 100 → 82.0	St. 50 → 65.0	St. 10 → 47.0
BK. 5304/59		St. 10 → 94.0	vor	St. 100 → 44.5	St. 100 → 24.0	St. 100 → 42.0
		St. 10 → 66.0	nach 24h	St. 50 → 53.0	St. 30 → 68.0	St. 30 → 51.0
		St. 10 → 60.0	nach 48h	St. 30 → 82.0	St. 20 → 70.0	St. 10 → 43.0

Beachte Hinweise auf Seite 31a.

Auswertung

Name	Absolut ermittelte Werte in γ / 24 h			Summe der Östrogenausscheidung vor u. nach der Injektion in γ		Ausscheidung in % im Bezug auf die injizierten 20 mgr. abzüglich d. physiolog. Tagesdurchschnittswertes		Auf 1 bezogene Proportionen der absolut ermittelten Werte	Verhältnis der Ausscheidung vor und nach der Injektion
	0'	0''	0'''	↓	↓				
G.R. 6267/59	6.8	4.8	8.6					1 : 0,71 : 1,26	
	22.2	21.1	27.8	20.2	172.2	0.66		1 : 0,95 : 1,25	1 : 8,52
	20.7	26.1	54.3					1,26 : 2,62	
P. B. 585/59	6.4	4.9	8.9					1 : 0,77 : 1,39	
	17.3	49.0	23.2	20.2	160.2	0.60		1 : 2,83 : 1,34	1 : 7,93
	20.7	28.0	22.0					1 : 1,35 : 1,06	
Sch L. 3850/59	4.7	3.1	9.7					1 : 0,66 : 1,64	
	15.3	14.2	30.9	15.5	222.9	0.96		1 : 0,93 : 2,02	1 : 14,38
	16.8	38.1	107.6					1 : 2,27 : 6,41	
B. K. 5304/59	7.1	5.4	10.5					1 : 0,76 : 1,48	
	16.6	51.4	67.5	22.1	364.5	1.6		1 : 3,1 : 4,07	1 : 16,49
	42.0	79.5	107.5					1 : 1,89 : 2,56	

Nach der Gauß'schen Fehlerrechnung ergibt sich folgender Mittelwert: 0,95 ± 0,46 %

Fraktionierte Östrogenbestimmungen bei Hypoplasien

	Name	kristallisierte Standardpräparate	Zeit bezüglich d. Injektion	Meßergebnisse am Eppendorf-Photometer: Östron = 0'	Östradiol = 0''	Östriol = 0'''
1	Sch. J. 448/59	1γ 0' St. 30 → 87.0	vor	St. 100 → 10.5	St. 100 → 7.5	St. 100 → 22.2
		1γ 0'' St. 30 → 62.0 · 66.5	nach 24h	St. 50 → 78.5	St. 100 → 87.0	St. 50 → 90.0
		1γ 0''' St. 30 → 75.0 · 73.0	nach 48h	St. 50 → 83.0	St. 100 → 84.0	St. 20 → 79.0
2	Z. I. 4212/59	St. 30 → 83.5 · 84.5	vor	St. 100 → 13.1	St. 100 → 6.9	St. 100 → 13.2
		St. 30 → 65.0	nach 24h	St. 30 → 91.5	St. 50 → 67.3	St. 50 → 65.0
		St. 30 → 69.0 · 71.0	nach 48h	St. 20 → 60.0	St. 30 → 55.0	St. 30 → 78.3
3	M. H. 412/59	St. 30 → 84.0	vor	St. 100 → 11.0	St. 100 → 7.9	St. 100 → 11.5
		St. 30 → 64.5 · 65.5	nach 24h	St. 20 → 69.0	St. 30 → 64.0	St. 50 → 85.5
		St. 30 → 69.5	nach 48h	St. 20 → 61.0	St. 50 → 65.0	St. 30 → 92.5
4	K. D. 1313/59	St. 30 → 89.0 · 87.0	vor	St. 100 → 12.0	St. 100 → 9.0	St. 100 → 21.8
		St. 30 → 66.5 · 65.0	nach 24h	St. 50 → 74.0	St. 50 → 92.0	St. 50 → 88.1
		St. 30 → 74.5 · 71.0	nach 48h	St. 50 → 87.0	St. 50 → 63.0	St. 20 → 76.0
5	G. H. 3638/59	St. 30 → 88.0 · 84.0	vor	St. 100 → 10.2	St. 100 → 7.8	St. 100 → 12.1
		St. 30 → 64.2 · 65.4	nach 24h	St. 20 → 73.0	St. 30 → 60.8	St. 50 → 89.0
		St. 30 → 70.0 · 68.0	nach 48h	St. 20 → 59.3	St. 50 → 68.0	St. 30 → 98.5
6	Schu. I. 5966/59	St. 30 → 89.0 · 84.0	vor	St. 100 → 9.3	St. 100 → 5.9	St. 100 → 12.7
		St. 30 → 69.2 · 68.5	nach 24h	St. 50 → 84.0	St. 50 → 61.0	St. 50 → 60.1
		St. 30 → 70.0 · 68.0	nach 48h	St. 10 → 54.0	St. 50 → 71.4	St. 30 → 88.5
7	K. M. 4125/59	St. 30 → 87.0	vor	St. 100 → 8.0	St. 100 → 5.5	St. 100 → 13.0
		St. 30 → 62.0 · 66.5	nach 24h	St. 30 → 83.0	St. 50 → 56.0	St. 50 → 58.0
		St. 30 → 75.0 · 73.0	nach 48h	St. 10 → 50.5	St. 50 → 68.0	St. 30 → 87.0

St = Standardwert

Fraktionierte Östrogenbestimmungen bei Hypoplasien

	Name	kristallisierte Standardpräparate	Zeit bezüglich d. Injektion	Meßergebnisse am Eppendorf-Photometer: Östron=0'	Östradiol=0''	Östriol=0'''
8	O.W. 4837/59	1γ 0' St 30 → 85.0-84.0	vor	St. 100 → 10.7	St. 100 → 8.2	St. 100 → 20.0
		1γ 0'' St. 30 → 63.4-65.5	nach 24h	St. 50 → 81.5	St. 100 → 91.5	St. 50 → 84.9
		1γ 0''' St. 30 → 72.0-73.1	nach 48h	St. 50 → 85.0	St. 100 → 90.2	St. 30 → 92.0
9	R.H. 67 82/59	St. 30 → 85.0-84.0	vor	St. 100 → 9.8	St. 100 → 9.3	St. 100 → 23.0
		St. 30 → 63.4-65.5	nach 24h	St. 50 → 74.5	St. 100 → 92.0	St. 50 → 94.2
		St. 30 → 72.0-73.1	nach 48h	St. 30 → 79.9	St. 100 → 83.2	St. 20 → 81.5
10	P.M. 1368/59	St. 30 → 85. -84.5	vor	St. 100 → 12.0	St. 100 → 7.5	St. 100 → 10.0
		St. 30 → 64.0-65.0	nach 24h	St. 20 → 70.0	St. 30 → 65.5	St. 50 → 95.7
		St. 30 → 69.5	nach 48h	St. 20 → 61.0	St. 50 → 67.0	St. 30 → 98.0
11	Schn. 1479/59	St. 30 → 85.0-84.5	vor	St. 100 → 8.7	St. 100 → 6.2	St. 100 → 14.1
		St. 30 → 64.3-71.5	nach 24h	St. 30 → 88.9	St. 50 → 63.5	St. 50 → 62.5
		St. 30 → 70.5-71.5	nach 48h	St. 10 → 56.5	St. 50 → 74.3	St. 30 → 86.1
12	P.S. 2718/59	St. 30 → 85.0-84.5	vor	St. 100 → 10.3	St. 100 → 7.5	St. 100 → 22.5
		St. 30 → 64.3-71.5	nach 24h	St. 50 → 81.5	St. 100 → 88.0	St. 50 → 95.1
		St. 30 → 70.5-71.5	nach 48h	St. 50 → 82.5	St. 100 → 84.3	St. 20 → 81.3
13	N.R. 3080/59	St. 30 → 85.0-84.5	vor	St. 100 → 9.5	St. 100 → 7.3	St. 100 → 17.5
		St. 30 → 64.3-71.5	nach 24h	St. 50 → 78.0	St. 100 → 68.4	St. 50 → 87.3
		St. 30 → 70.5-71.5	nach 48h	St. 30 → 50.1	St. 100 → 72.2	St. 30 → 83.1
14	R.G. 876/59	St. 30 → 85.0-84.5	vor	St. 100 → 9.3	St. 100 → 6.4	St. 100 → 12.0
		St. 30 → 64.3-71.5	nach 24h	St. 50 → 83.0	St. 50 → 59.1	St. 50 → 67.5
		St. 30 → 70.5-71.5	nach 48h	St. 30 → 74.0	St. 50 → 72.3	St. 30 → 90.0

Auswertung

	Name	Absolut ermittelte Werte in γ / 24 h O'	O''	O'''	Summe der Östrogenausscheidung vor u. nach der Injektion in γ		Ausscheidung in % in Bezug auf die injizierten 20 mg abzüglich d. physiolog. Tagesdurchschnittswertes		Auf 1 bezogene Proportionen der absolut ermittelten Werte	Verhältnis der Ausscheidung vor und nach der Injektion
1	Sch. J. 448/59	5.4	5.2	13.0				Nach der Gauß'schen Fehlerrechnung ergibt sich folgender Wert: 3,53 ± 0,7 %	1 : 0,97 : 2,41	
		71.0	61.0	111.0	23.6	628.5	2,9		1: 0,86 · 1,56	1 : 26,63
		85.5	60.0	24 0.0	(20,45)	(748)			1: 0,7 · 2,81	(1 : 13,32)
					= 31,8					
2	Z. I. 4212/59	4.2	3.9	9.3					1 : 0,93 : 2,21	
		142.5	76.5	81.0	17.3	852.0	4.09		1 : 0,53 : 0,57	1 : 49,25
		262.5	94.5	195.0	(20,45)	(748)			1 : 0,32 : 0,74	(1 : 24,63)
3	M. H. 412/59	5.7	5.4	7.5					1 : 0,95 · 1,32	
		180.0	147.0	111.0	18.6	875.0	4.09		1 : 0,82 · 0,62	1 47,04
		152.0	90.0	195.0	(20,45)	(748)			1 · 0,59 : 1,28	(1 · 23,52)
4	K. D. 1313/59	6.0	6.2	13.5					1 · 1,03 · 2,25	
		75.0	63.0	109.5	25.7	663.0	3.06		1 · 0,84 : 1,46	1 · 25,8
		90.0	85.5	240.0	(20,45)	(748)			1 · 0,95 : 2,67	(1 : 12,9)
5	G. H. 3638/59	5.4	5.4	7.9					1 · 1,00 · 1,46	
		195.0	141.0	120.0	18 7	903.0	4.33		1 : 0,72 · 0,62	1 · 48,29
		148.5	94.5	210.0	(20,45)	(748)			1 : 0,64 · 1,41	(1 : 24,15)
6	Schu. I. 5966/59	4.8	3.9	8.2					1 : 0,81 · 1,71	
		87.0	79.5	66.0	16.9	801.0	3.81		1 : 0,91 · 0,76	1 · 47,4
		283.5	93.0	192.0	(20,45)	(748)			1 : 0,33 : 0,68	(1 23,7)
7	K. M. 4125/59	6.9	4.7	8.3	1.				1 · 0,68 : 1,2	
		163.5	93.1	83.3	19.9	888.0	4.24		1 0,57 · 0,51	1 : 44,62
		160.5	122.0	166.5	(20,45)	(748)			1 : 0,76 : 1,04	(1 : 22,31)

Auswertung

	Name	Absolut ermittelte Werte in γ / 24h 0'	0''	0'''	Summe der Östrogenausscheidung vor u. nach ↓ der Injektion in γ ↓		Ausscheidung in % in Bezug auf die injizierten 20 mg cab. züglich d. physiolog. Tagesdurchschnittswertes	Nach der Gauß'schen Fehlerrechnung ergibt sich folgender Wert: 3,53 ± 0,7 %	Auf 1 bezogene Proportionen der absolut ermittelten Werte	Verhältnis der Ausscheidung vor und nach der Injektion
8	O.W. 4837/59	55	57	120					1 : 1,04 : 2,18	
		85.5	63.0	105.0	23.2	595.5	2.74		1 : 0,74 : 1,23	1 : 25,56
		90.0	63.0	189.0	(20,45) = 31,2	(748)			1 : 0,7 : 2,1	(1 : 12,78)
9	R.H. 6782/59	52	64	142					1 : 1,23 : 2,73	
		79.5	64.5	117.0	25.8	564.0	2.56		1 : 0,81 : 1,47	1 : 21,86
		84.0	67.0	152.0	(20,45)	(748)			1 : 0,8 : 1,81	(1 : 10,93)
10	P.M. 1368/59	63	54	64					1 : 0,86 : 1,02	
		183.0	151.0	124.5	18.1	874.3	4.19		1 : 0,83 : 0,68	1 : 48,3
		120.0	93.0	213.0	(20,45)	(748)			1 : 0,78 : 1,78	(1 : 24,15)
11	Schm.I. 479/59	45	40	90					1 : 0,89 : 2.00	
		157.5	87.0	79.5	17.5	907.5	4.36		1 : 0,55 : 0,5	1 : 51,86
		300.0	102.0	181.5	(20,45)	(748)			1 : 0,34 : 0,61	(1 : 25,93)
12	P.S. 2718/59	54	51	142					1 : 0,94 : 2,63	
		85.5	60.4	120.0	24.7	665.0	3.08		1 : 0,71 : 1,40	1 : 26,92
		87.0	55.5	256.0	(20,45)	(748)			1 : 0,64 : 2,94	(1 : 13,46)
13	N.R. 3080/59	49	49	111					1 : 1,00 : 2,67	
		82.5	46.5	103.5	20.9	543.0	2.51		1 : 0,56 : 1,33	1 : 25,98
		88.5	49.5	165.5	(20,45)	(748)			1 : 0,56 : 1,87	(1 : 12,99)
14	R.G. 876/59	49	43	76					1 : 0,88 : 1,55	
		87.0	81.0	85.5	16.8	713.0	3.4		1 : 0,93 : 0,98	1 : 42,44
		170.5	99.0	189.0	(20,45)	(748)			1 : 0,58 : 1,11	(1 : 21,22)

Literaturangaben:

1. AMMON, R.
   DIRSCHERL, W.
   Vitamin-, Hormon u. Ferment-forschung
   Kap. Sexualhormone
   Thieme, Stuttgart 1960 S.163-260

2. ADLERKREUTZ, H.
   DYCZFALUSY, E.
   ENGSTRÖM, L.
   Isolation and identifikation of bile estrogens in pregnant women.
   Endocrinology 66, 80, (1960)

3. AGRELL, I.
   The action of oestradiol on Desoxyribonucleoprotein as the cause of its inhibitory effect upon mitosis in the sea urchim embryo
   Biochim.biophysica acta: 20, 543 (1946)

4. BAGGETT, B.
   ENGEL, L.L.
   SAVARD, K.
   DORFMAN, R.I.
   The conservation of Testosterone 3-C^{14} to C^{14} Estradiol - 17ß by human ovarian tissue
   J. Biol.Chem. 221, 931 (1956)

5. BEER, C.T.
   GALLAGHER, T.F.
   Excretion of estrogen metabolitis by humans.
   I. The fate of small doses of estrone and estradiol - 17ß
   J.Biol.Chem.: 214, 335 (1955)
   II. The fate of large doses of estradiol - 17ß after intramuskular and oral ad-ministration.
   J.Biol.Chem.: 214, 351 (1955)

6. BISCHOFF, F.
   KATHERMANN, R.E.
   Distribution of estradiol between serum and red cells.
   Americ. J. Physiol: 152, 189 (1948)

7. BREUER, H.
   Vorkommen, Biogenese und Stoffwechsel der Östrogene
   Zschr. f.Vit.-Hormon-Ferm.forsch. Wien Bd. 11 Heft 3 (1960)

8. ----
   Isolation of 17 Epiöstriol from the urine of pregnant women.
   Nature, London: 185, 613 (1960)

9. ----
   PANGELS, G.
   Isolation of oestriol -3, 16ß 17 α from the urine of pregnant women.
   Biochim.biophysica acta: 36,572(1959)

10. BROWN, J.B.
    A chemical method for the determination of oestriol, oestrone and oestradiol in human urine.
    Biochim. J. 60, 185 (1955)

11. BROWN, J.B. — Urinary excretion of oestrogens during the menstrual cycle. Lancet 1955, 320.

12. ---- — The technique and significance of oestrogene determination Mém. Soc. Endocrin.3-1 (1955)

13. ---- — Urinary excretion of oestrogens during pregnancy, Lactation, and the re-etablishment of menstruation. Lancet I, London 704 (1956)

14. ---- — The relationship between urinary oestrogens and oestrogens produced in the body. J.Endocr. 16, 202 (1957)

15. ---- — Endocrine aspects of breast cancer. E.u.F. Livingstone, Edinburgh u. London 1958, p. 197 - 208

16. ---- — The metabolism of oestrogens and the measurement of the excretory products in the urin. J. obstetr. Gynaec.Brit.Empire: 66. 5:795 (1959)

17. BUTENANDT, A. JACOBI, H. — Über die Darstellung eines kristallisierten, pflanzlichen Tokokinins (Thelekinins) und seine Identifizierung mit dem α-Follikelhormon. Hoppe Seyler's Zschr.physiol. Chem.: 218, 1o4 (1933)

18. CREPY, O. — Métabolisme intermediaire et glucuroconjugaison des oestrogènes. Compt.rend.Acad.sci. (Paris): 223, 646 (1946)

19. DeMEIO, R.H. RAKOFF, A.E. CANTAROW, A. PASCHKIS, K.E. — Mechanism of inactivation of α-estradiol by rat liver "in vitro". Endocrinology: 43, 97 (1948)

20. DICZFALUSY, E. — Chorionic gonadotrophin and oestrogens in the human placenta. Acta endocrin.:Vol.12 Suppl.(1953)

21. ---- — Characterization of the oestrogens in the human semen. Acta endocrin.(Kbh):15,317(1954)

22. ---- — Métabolisme des oestrogène chaz le foetus et le noveauné. Bull.Soc.roy.belge Gynec. Obstét.N.S.:28,459-475 (1958)

23. DICZFALUSY, E.
TILLINGER, K.G.
WESTMAN, A.
Studies on oestrogen metabolism in new-born boys.
1. Excretion of ostrone, oestradiol-17ß and oestriol during the first few days of live.
Acta endocrin. (Kbh) : 26, 303 (1957)

24. -----
MAGNUSSON, A.M.
Tissue concentration of oestrone, oestradiol-17ß to oestrone and oestradiol-17ß in the young calf.
Acta endocrin. (Kbh): 28, 169 (1958)

25. DICZFALUSY, E.
LAURITZEN, G.
Östrogene beim Menschen
Springer Verl.Berl.-Gött.-Heidbg.
1 Auflage 1961 S: 319.

26. EVANS, J.M.
YOUNG, J.P.
HERTZ, R.
TULLNER, W.W.
WILLMER, G.
WOOD, O.
The ability of the human liver to reduce the biologic activity of injected estrogens.
J.Clin.Endocrin.(Springfield): 12, 495 (1952)

27. FIESER, L.F.
The chemistry of natural products related to phenenthrene
r. Dub and Co., New York, (1936) S.: 252

28. FRIEDBERG, H.
Die Behandlung der genitalen Hypoplasie mit intrauterinen Cyren-B-Kristallsuspensionen.
Geburtsh. u.Frauenhk.: 11, 10:923 (1951)

29. FURUHJELM, M.
The relationship between the peaks in the excretion of oestrogenic substances and the phases of the endometrial cycle in normal women.
Acta obstet. gynec. scand. 22, 221 (1943)

30. -----
The oestrogenic function of the corpus luteum.
Acta endocr. (Kbh) 17, 85 (1954)

31. GOLDEN, J.B. and
SEVRINGHAUS, E.L.
Inactivation of estrogenic hormone of the ovary by the liver,
Proc.Soc.Exper.Biol.u.Med. 39:361, (1938)

32. GOLDZIEHER, J.W.
ROBERTS, J.S.
Identification of estrogens in the human testis.
J.Clin. Endocr. (Springfield) 12, 143 (1952)

33. HAMMERSTEIN, J. — Neue Erkenntnisse über die hormonalen Korrelationen im Menstruationscyclus der Frau auf Grund von Hormonanalysen im Harn. Habil.-Schr. Berlin 1960

34. ----- — Hormonanalytische Untersuchungen zur Frage der endokrinen Korrelationen im biphasischen Menstruationscyclus der Frau. Archiv für Gynäk. 196, 504-540 (1962)

35. HEARD, R.D.H. JACOBS, R. O' DONNEL, V.J. PERON, F.G. SAFFRAN, J.G. SOLOMON, S.S. THOMPSON, L.M. WILLOUGHBY, H. YATES, C.H. — The application of C^{14} to the study of the metabolism of the sterols and steroid hormones. Recent Progr. Hormone Res. N.Y., 9, 383 (1954)

36. HELLER, C.G. — Metabolism of the estrogens: the effect of liver and uterus uppn estrone, estradiol and estriol. Endocrinology 26:619, (1940).

37. HOLLAENDER, N. HOLLAENDER, V.P. — The effect of follicle-stimulating hormone on the biosyntheses in vitro of estradiol-17ß from acetate-1-C^{14} and testosterone-4-C^{14}. J. Biol.Chem.: 233, 1097 (1958)

38. HOOKER, C.W. DRILL, VA. and PFEIFFER, C.A. — Failure of the liver of the monkey to inactivate estrogens in vivo. Proc. Soc.Exper. Biol.u.Med. 65:192, (1947)

39. ITTRICH, G. — Eine neue Methode zur chemischen Bestimmung der östrogenen Hormone im Harn. Hoppe-Seyler's Zschr.physiol.Chem. 312, 1-14 (1958)

40. ----- — Vergleichende Untersuchungen über den Östrogenspiegel im Blut u.die Östrogenausscheidung im Harn während des Menstruationszyklus. Zbl.Gynäk.: 82. J.' 60, Heft 45, S. 1732-34.

41. KAISER, R. — Die Östrogenausscheidung im Zyklus und nach Zufuhr von Östradiolestern. Geburtsh.u.Frauenhk. (1961) S.: 868-878

42. KING, R.J.B. — The isolation of 16-epi-oestriol from the urine of pregnant women. Biochem.J.: 59, 136 (1955).

43. LAX, H. — Stöckels Lehrbuch der Gynäkologie. 14. Auflage Leipzig 1960 s.: 237-270

44. LAYNE, D.S. MARRIAN, G.F. — The isolation of 16ß-hydroxyoestrone and 16-oxo-oestradiol-17ß from the urine of pregnant women. Biochem. J.: 70, 244, (1958).

45. LEHTINEN, A. NURMIKKO, V. HARTIALA, K. — Duodenal glucuronide synthesis. Identification of estradiol glucuronide as a conjugation product of estradiol by the rat duodenal mucosa. Quantitative studies. Acta chem. Scand: 12, 1585 (1958)

46. LOKE, K.H. MARRIAN, G.F. — Isolation of 2-methoxyoestrone from the urine of pregnant women. Biochem. biophysca acta: 27, 213 (1958)

47. ----- MARRIAN, G.F. WATSON, E.J.D. — The isolation of a sixth Kober chromogen from the urine of pregnant women and its idendification as 18-hydroxyoestrone. Biochem. J. 71, 43 (1959)

48. MARKER, R.E. ROHRMANN, E.J. WHITTLE, E.L. LAWSON, E.J. — The isolation of hexahydro-oestradiols from human non-pregnancy urine. J.amer.Chem. Soc.: 60, 1512 (1938)

49. MARRIAN, G.F. — Biochemistry of steroids. Proc. IV. intern.congr.of biochem. Vienna 1-6, Sept.1958. Vol.IV S. 208-232

50. MARRIAN, G.F. BAULD, W.S. — The isolation of 16-epi-oestriol from the urine of pregnant women. Biochem.J. 59, 136 (1955)

51. ----- LOKE, K.H. WATSON, E.J.D. PANOTTONI, M. — 16α-hydroxyoestrone in the urine of pregnant women. Biochem. J. 66, 60 (1957)

52. MEDINA, J. MÜLLER, F. — The hypoplasia of the uterus, diagnosis and treatment. An. clin. ginecol.Fac.Med.Univ. San Paulo: 5, 89-93 (1953)

53. MIGEON, Cl.J.
WALL, P.E.
BERTRAND, J.
Some aspects of the metabolism of 16-C^{14}-estrone in normal individuals.
J.clin. invest. 38, 4:619 (1959).

54. MÜLLER, G.C.
RUMNEY, G.
Formation of 6 ß-hydroxy and 6-keto derivatives of estradiol-16-C^{14} by mouse liver microsomes.
J. Amer.Chem.Soc.: 79, 1004 (1957)

55. C'DONNEL, V.J.
McCAIG, J.G.
Biosynthesis of steroids by human ovaries.
Biochem. J. 71, 8 P (1959)

56. PEARLMAN, W.H.
The chemistry and metabolism of estrogens, in"The Hormones" edited by G.Pincus and K.V. Thimann, New York, Academie Press. Inc., (1948) vol. 1, p.351

57. -----
PEARLMAN, M.R.J.
RAKOFF, A.E.
Estrogen metabolism in human pregnancy; a study with aid of deuterium.
J. biol.Chem. 209, 803 (1954)

58. PLOTZ, E.J.
Metabolism of estrogens.
Acta Cytologica 2, 2:332 (1958)

59. RABINOWITZ, J.
DOWBEN, R.
The biosynthesis of radioactive estradiol.
I. Synthesis by surviving tissue slices and cell-free homogenates of dog ovary.
Biochim. biophysica acta: 16, 96 (1955)

60. SANDBERG, A.A.
SLAUNWHITE, W.R. Jr.
ANTONIADES, H.N.
The binding of steroids and steroid conjugates to human plasma proteins.
Recent Progr. Hormone Res.1957 13, 209

61. SARA-FIELD-RICHARDS, M.B.
A preliminary series of cases of uterine hypoplasia treated by local injection an oestrogenic emulsion.
J.obstetr.gynaec.: 62, 2:205 (1955)

62. SAVARD, K.
ANDREC, K.
BROOKSBANK, B.W.L.
REYNERY, C.
DORFMAN, R.I.
The biosynthesis of estrone and progesterone in the pregnant mare.
J. Biol.Chem. 231, 765 (1958)

63. SERCHI, G. — The isolation of 16-keto-estron of the urine of pregnant women. Chim. Biochim: 8, 29 (1953)

64. SCHRÖDER, R. — Lehrbuch der Gynäkologie G.Thieme Verl. Leipzig 1959 V. Aufl., S.: 76-86.

65. SZEGO, C. ROBERTS, S. — The nature of circulating estrogen: lipoprotein-bound estrogen in human plasma. Endocrinology 39 : 183, (1946)

66. TACHEZY, R. — Sexualhormonimplantationen bei Hypogonadismus. Gynaecologia, Budapest: 125, 193 (1948)

67. WOTIZ, H.H. DAVIS, J.W. LEMON, H.M. GUT, M. — Studies in steroid metabolism. V. The conceptration of testosterone 4-C^{14} to estrogene by human ovarian tissue. J.Biol.Chem.: 222, 487, (1958)

68. ZANDER, J. BRENDLER, E. MÜNSTERMANN, A.M. DICZFALUSY, E. MARTINSEN, B. TILLINGER, K-G. — Identification and estimation of oestradiol-17ß and oestrone in human ovaries. Acta obstetr.gynec.Scand.: 38, 724 (1959)

Für die Überlassung des Themas möchte ich Herrn Professor LAX nochmals danken.

Herr Dr. ITTRICH aus der Universitäts-Frauenklinik in Berlin-Mitte hat mir freundlicher Weise bei der Durchführung der Östrogenbestimmungen viele praktische Ratschläge gegeben.

Wertvolle Literaturhinweise erhielt ich von Herrn Privatdozent Dr. HAMMERSTEIN.

L e b e n s l a u f .

Ich bin am 5. November 1932 in Berlin geboren worden. Meine Schulzeit schloß ich nach vielen kriegsbedingten Umschulungen im Juni 1951 mit dem Reifezeugnis der Carl v. Ossietzki-Schule in Werder ab. Bis Oktober 1955 war ich im Ausland; ich verdiente mir dort meinen Lebensunterhalt durch verschiedenste handwerkliche Tätigkeiten.

Nach Berlin zurückgekehrt, begann ich im Wintersemester 1955/56 mit dem Medizinstudium an der Freien Universität. Im September 1961 bestand ich nach einem elf-semestrigen Studium an der FUB das medizinische Staatsexamen.

Die chirurgische Medizinalassistentenzeit leistete ich im St. Joseph-Krankenhaus in Berlin-Tempelhof ab. Jetzt arbeite ich im gleichen Hause auf der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung.